

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

² Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

³ Городская многопрофильная больница № 2, Санкт-Петербург

Актуальные вопросы патогенеза эндометриоза

В.Ф. Беженарь, д.м.н., проф.¹, П.К. Яблонский, д.м.н., проф.², В.А. Линде, д.м.н., проф.^{2,3}, А.Д. Оборнев, к.м.н.¹, Н.Ю. Крылова, к.м.н.³, А.Ю. Легоньяк³, Д.В. Федосова¹

Адрес для переписки: Виталий Федорович Беженарь, bez-vitaly@yandex.ru

Для цитирования: Беженарь В.Ф., Яблонский П.К., Линде В.А. и др. Актуальные вопросы патогенеза эндометриоза. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (45): 30–34.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-45-30-34

Обзор выполнен с использованием баз данных Cyberleninka, PubMed, MedArt и Центральная научная медицинская библиотека. В структуре гинекологической заболеваемости эндометриоз стабильно занимает 3–4-е место после воспалительных процессов гениталий и миомы матки. Теории возникновения эндометриоза исходят из двух альтернативных положений. По мнению одних исследователей, источником эндометриозидных гетеротопий является эндометрий, по мнению других, гетеротопии имеют нематочное происхождение, то есть возникают из иных тканей, например за счет целомической метаплазии. Особая роль в патогенезе эндометриоза отводится воспалению, нарушению цитокинового статуса и окислительному стрессу. Однако все эти механизмы весьма неспецифичны и могут рассматриваться как следствие возникновения эндометриозидных гетеротопий, а не его причина. Известные экспериментальные модели развития эндометриоза не учитывают механизма эпителиально-мезенхимального перехода.

Таким образом, ключевым вопросом понимания патогенеза эндометриоза остается механизм возникновения и формирования эндометриозидных гетеротопий. В поисках ответа на данный вопрос могут помочь новые экспериментальные модели, учитывающие возможность эпителиально-мезенхимального перехода.

Ключевые слова: эндометриоз, эндометриозидные гетеротопии, патогенез, цитокины, эпителиально-мезенхимальный переход

Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России, эндометриоз – патологический процесс, при котором определяется наличие ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию, вне полости матки [1]. Ранее использовалось расширенное определение эндометриоза – хроническое, рецидивирующее, гормонозависимое, иммунокомпетентное, генетически

детерминированное заболевание, сущность которого заключается в разрастании ткани, подобной по своему строению и трансформации соответственно фазам менструального цикла эндометрию, но находящейся за границами слизистой оболочки матки [2–4]. Основной вопрос, на который ученые так и не нашли ответа, – природа эндометриозидных гетеротопий (ЭГ).

Теории возникновения эндометриоза (ЭМ) можно разделить на две группы. Первая группа теорий исходит из того, что источником гетеротопий является эндометрий [5]. Вторая группа теорий базируется на том, что импланты имеют внепочечное происхождение, возникают из других тканей. Например, согласно теории целомической метаплазии, нормальная ткань брюшины трансформируется в подобную эндометрию эктопическую ткань [6, 7]. Решить проблему невозможно, поскольку критически не хватает необходимого понимания патофизиологических процессов, происходящих на клеточном и молекулярном уровнях [8, 9].

Ю.Э. Доброхотова и соавт. [10] в качестве ведущих современных теорий этиологии и патогенеза ЭМ указывают теорию аутоиммунных реакций, индукционную теорию, эпигенетическую (генетическую) концепцию, теорию стволовых клеток, теорию перитонеального иммунного окружения и теорию влияния микро-РНК и экзосом.

Особая роль в развитии и функционировании ЭГ в последние десятилетия отводится воспалительной реакции (ВР) в области их локализации [11, 12]. Так, воспалительными механизмами наряду с ноцицептивными и нейропатическими объясняют болевой синдром при ЭМ [13–15]. Ряд авторов вообще рассматривает ЭМ как истинное воспалительное заболевание [16]. По мнению исследователей, в большинстве случаев боль возникает в результате инвазии эндометриальных клеток в подлежащую ткань, ВР этой ткани и влияния провоспалительных медиаторов на нервные волокна. В частности, ученые объясняют эффективность диеногеста или дидрогестерона иммуносупрессивным действием синтетических прогестинов в отличие от эстрогенов, обладающих иммуностимулирующим провоспалительным эффектом [17, 18]. Воспаление – одна из основных, если не основная защитная реакция, направленная на освобождение организма от повреждающих агентов и последствий повреждения. Воспаление проявляется преимущественно на местном уровне прежде всего как комплексная сосудисто-мезенхимальная тканевая реакция организма в ответ на повреждение [19]. Воспаление свойственно и человеку, и животным, в том числе низшим животным и одноклеточным организмам в упрощенном виде. Причиной, или флогогеном, воспаления могут быть вирусы, бактерии, иммунные комплексы и тканевая гипоксия [20]. При этом воспаление чрезвычайно лабильный адаптационный процесс, зависящий от постоянно меняющейся суммы клеточных и гуморальных факторов [21].

Поскольку ЭГ является чужеродной для подлежащей и/или окружающей ее ткани, она неизбежно рассматривается организмом как повреждающий агент и не может не вызывать ВР. Боль – один из самых частых симптомов ЭМ в нашем сознании также связана в первую очередь с воспалением.

При изучении механизмов ВР, ассоциированных с ЭМ, особенно глубоким инфильтративным эндометриозом (ГИЭ), особое внимание уделяют нарушению обмена различных регуляторов тканевого гомеостаза – от макрофагов, интерлейкинов и факторов роста до микро-РНК (microRNA, mRNA и т.п.) [22–24].

В публикациях последних десятилетий указывается на почти общее сходство ЭМ вообще и ГИЭ в частности с онкологическими процессами [25, 26]. Однако при начальных стадиях онкологических процессов ВР окружающих тканей отсутствует или минимальна [27, 28]. Вторичные ВР присоединяются на более поздних стадиях злокачественных процессов [29, 30]. На сложность взаимодействия ЭМ и воспаления указывают и экспериментальные данные. Поскольку у оливковых бабуинов ЭМ развивается спонтанно, они являются лучшей моделью для отслеживания течения заболевания [31]. Показано, что использование иммунологического (иммуносупрессивного) компонента терапии может привести к отмене иммунного надзора, парадоксальным образом усугубить течение ЭМ и ухудшить результаты лечения [32].

В последние годы крайне актуальным стало изучение цитокинов – важнейших медиаторов воспалительного ответа, мощных про- и противовоспалительных агентов, вовлеченных во все этапы воспалительных и иммунных реакций. Уровень про- и противовоспалительных цитокинов, их соотношение отражают интенсивность, динамику и прогрессирование заболевания и имеют прогностическое значение [12].

Нарушения цитокинового статуса (ЦС) могут рассматриваться в качестве связующего патогенетического звена между степенью тяжести ЭМ и степенью эндотелиальной дисфункции на этапе выраженных клинических проявлений патологии [33]. На патогенетической значимости повышения содержания провоспалительных цитокинов в перитонеальной жидкости у пациенток с ЭМ настаивают Ю.Э. Доброхотова и А.В. Софронов, рассматривающие ЭМ как доброкачественное эстрогензависимое хроническое воспалительное заболевание [34]. Различные цитокины, такие как интерлейкин (ИЛ) 6, ИЛ-2, ИЛ-33, ИЛ-22, трансформирующий фактор роста (TGF), сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF), моноцитарный хемотаксический протеин MCP-1, предлагалось использовать для неинвазивной диагностики генитального ЭМ [35]. Сдвиг ЦС в сторону воспалительного компонента значим в патогенезе болевого синдрома любой интенсивности при перитонеальном ЭМ, поскольку в основе болевого синдрома при данной форме ЭМ лежат хроническое иммунное воспаление и гипервозбудимость ноцицептивной системы [36]. Доказана роль провоспалительных цитокинов, MCP-1, ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8, фактора некроза опухоли альфа и хронического воспаления в генезе нарушения фертильности у пациенток

с ЭМ [37, 38]. Вместе с тем, как и при рассмотрении воспаления вообще, обращает на себя внимание неспецифичность для ЭМ описанных нарушений ЦС. Подобные нарушения, например, в гинекологии выявляют при воспалительных заболеваниях органов малого таза и аденомиозе (АМ) [39, 40].

Еще одним значимым в патогенезе ЭМ звеном является ассоциированный с воспалением и ЦС окислительный стресс (ОС). Во всех живых организмах непрерывно протекают реакции, приводящие к формированию промежуточных продуктов восстановления молекулы кислорода. Образованные таким образом химические соединения получили обобщенное название – активные формы кислорода. ОС определяется как дисбаланс между антиоксидантной и прооксидантной формами защиты организма [41]. Однако следует отметить, что ОС неспецифичен для ЭМ и, скорее, рассматривается как следствие формирования ЭГ, чем как причина их формирования. ОС является неотъемлемой частью нарушений гемостаза, иммунитета, сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и других системных процессов [42–44].

Ситуация осложняется еще и тем, что в литературе активно дискутируется вопрос правомочности рассмотрения единого патогенеза для различных форм эндометриоза. Все больше исследователей рассматривают его как этиологически гетерогенное заболевание, в основе развития которого лежит сложный комплекс гормональных, иммунологических,

воспалительных, генетических и эпигенетических механизмов [14, 22, 45].

Считается доказанной роль стволовых клеток в процессе формирования гетеротопий [46]. Выявлены миграция и пролиферация стромальных клеток эндометрия или прогениторных клеток мезенхимального происхождения, детерминированных на дифференцировку в определенный тип клеток при АМ [47]. Прогениторные клетки – стволовые клетки, детерминированные на дифференцировку определенного типа. Создается впечатление, что мы имеем дело с некими генетически детерминированными биологическими процессами. Достаточно вспомнить, какое значение в различных направлениях, прежде всего в онкологии, придают в последнее время эпителиально-мезенхимальному переходу, при котором эпителиальные клетки приобретают свойства мезенхимальных клеток [48, 49]. Таким образом, ключевым вопросом понимания патогенеза или вариантов патогенеза ЭМ остается механизм возникновения и формирования ЭГ. В поисках ответа на данный вопрос могут помочь экспериментальные модели формирования ЭГ [50, 51]. Однако, учитывая их разнообразие как в техническом, так и в биологическом аспекте, можно сделать вывод, что ни одна модель не дает однозначного ответа на вопрос о патогенезе ЭМ [52–59]. Не исключено, что с построением модели, учитывающей современные данные о возможности эпителиально-мезенхимального перехода, ситуация изменится. ❏

Литература

1. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Абсатарова Ю.С. и др. Эндометриоз. Клинические рекомендации Минздрава России. 2020.
2. Линде В.А., Ермолова Н.В., Друккер Н.А. и др. Эндометриоз яичников. СПб.: Фолиант, 2015.
3. Sourial S., Tempest N., Napangama D.K. Theories of the pathogenesis of endometriosis. *Int. J. Reprod. Med.* 2014; 201: 795–815.
4. Коган Е.А., Калинина Е.А., Колотовкина А.М. и др. Морфологический и молекулярный субстрат нарушения рецептивности эндометрия у бесплодных пациенток с наружно-генитальным эндометриозом. *Акушерство и гинекология.* 2014; 8: 71–75.
5. Зайратьянц О.В., Адамян Л.В., Андреева Е.Н. и др. Молекулярно-биологические особенности эктопического и эутопического эндометрия при генитальном эндометриозе. *Архив патологии.* 2010; 72 (5): 6–12.
6. Augoulea A., Alexandrou A., Creatsa M., Vrachnis N. Pathogenesis of endometriosis: the role of genetics, inflammation and oxidative stress. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2012; 286 (1): 99–103.
7. Burney R.O., Giudice L.C. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil. Steril.* 2012; 98 (3): 511–519.
8. Adashi E.Y., Cibula D., Peterson M., Azziz R. The polycystic ovary syndrome: the first 150 years of study. *F.S. Rep.* 2023; 4 (1): 2666–3341.
9. Пономаренко И.В., Конева О.А., Алтухова О.Б. и др. Молекулярные основы этиопатогенеза и клиники эндометриоза. *Научные ведомости. Серия: Медицина. Фармация.* 2016; 240 (35): 11–16.
10. Доброхотова Ю.Э., Маркова Э.А., Хлынова С.А., Нариманова М.Р. Эндометриоз. Обзор клинического протокола под разным углом зрения (дискуссия). *РМЖ. Мать и дитя.* 2024; 7 (2): 89–97.
11. Ярмолинская М.И. Генитальный эндометриоз: влияние гормональных, иммунологических и генетических факторов на развитие, особенности течения и выбор терапии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2009.
12. Оразова М.Р., Михалева Л.М., Бекулова М.А. Инфильтративный эндометриоз и спаечный процесс: есть ли причинно-следственная связь? *Гинекология.* 2021; 23 (2): 198–204.
13. Беженарь В.Ф., Ярмолинская М.И., Байлюк Е.Н. и др. Сравнение эффективности различных схем гормономодулирующей терапии после хирургического лечения наружного генитального эндометриоза. *Проблемы репродукции.* 2015; 21 (4): 89–98.

14. Cuevas M., Cruz M.L., Ramirez A.E., et al. Stress during development of experimental endometriosis influences nerve growth and disease progression. *Reprod. Sci.* 2018; 25 (3): 347–357.
15. Orellana R., García-Solares J., Donnez J., et al. Important role of collective cell migration and nerve fiber density in the development of deep nodular endometriosis affiliations expand. *Fertil. Steril.* 2017; 107 (4): 987–995.
16. García-Gómez E., Vázquez-Martínez E.R., Reyes-Mayoral C., et al. Regulation of inflammation pathways and inflammasome by sex steroid hormones in endometriosis. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2019; 10: 935.
17. Hughes G.C., Choubey D. Modulation of autoimmune rheumatic diseases by oestrogen and progesterone. *Nat. Rev. Rheumatol* 2014; 10: 740–751.
18. Tan I.J., Peeva E., Zandman-Goddard G. Hormonal modulation of the immune system — a spotlight on the role of progestogens. *Autoimmun. Rev.* 2015; 14: 536–542.
19. Литвицкий П.Ф. Воспаление. Вопросы современной педиатрии. 2006; 5 (3): 46–51.
20. Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж. Патофизиология воспалительного процесса. Учебное пособие. Иркутск: ИГМУ, 2014.
21. Литвицкий П.Ф. Патофизиология. 4-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
22. Tosti C., Pinzauti S., Santulli P., et al. Pathogenetic mechanisms of deep infiltrating endometriosis. *Reprod. Sci.* 2015; 22 (9): 1053–1059.
23. Маржевская В.В., Присяжная Т.С., Жамойдик В.И. и др. Молекулярно-генетические основы эндометриоза: диагностический потенциал наследуемых и экспрессируемых факторов. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2018; 67 (3): 64–73.
24. Кудрявцева Е.В., Геец А.В., Мангилева Я.А. и др. Современные неинвазивные методы диагностики эндометриоза. *Уральский медицинский журнал.* 2023; 22 (4): 140–147.
25. Пучков К.В., Попов А.А., Федоров А.А., Федотова И.С. Эндометриоз-ассоциированные злокачественные опухоли, связанные с глубоким инфильтративным эндометриозом: обзор литературы и клинические наблюдения. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2019; 19 (4): 42–46.
26. Ильина И.Ю., Бурдин Д.В., Нариманова М.Р., Ибрагимова Д.М. Генитальный эндометриоз: патогенез, диагностика и связь с онкологическими заболеваниями. *РМЖ. Мать и дитя.* 2021; 4 (4): 339–345.
27. Пак Д.Д., Усов Ф.Н., Фетисова Е.Ю. и др. Современные подходы к лечению больных с карциномой *in situ* молочной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2013; 2 (4): 30–33.
28. Богданова И.М., Болтовская М.Н., Рахмилевич А.Л., Артемьева К.А. Ключевая роль опухоль-ассоциированных макрофагов в прогрессировании и метастазировании опухолей. *Иммунология.* 2019; 40 (4): 41–47.
29. Савельева О.Е., Перельмутер В.М., Таширева Л.А. и др. Воспаление как терапевтическая мишень при комплексном лечении злокачественных опухолей. *Сибирский онкологический журнал.* 2017; 16 (3): 65–78.
30. Будурова М.Д., Давыдов М.М., Абдуллаев А.Г. и др. Немелкоклеточный рак легкого, осложненный вторичным воспалением. Клиническое наблюдение. *Поволжский онкологический вестник.* 2018; 10 (4): 18–23.
31. D'Hooghe T.M., Vambra C.S., Raeymaekers B.M., et al. The effects of immunosuppression on development and progression of endometriosis in baboons (*Papio anubis*). *Fertil. Steril.* 1995; 64 (1): 172–178.
32. Пацап О.И., Бабкина А.В., Хабарова М.Б. и др. Эндометриоз. Новые терапевтические мишени. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2023; 22 (4): 80–91.
33. Афанасьева Г.А., Чеснокова Е.Ю. О патогенетической взаимосвязи изменений цитокинового статуса и развития эндотелиальной дисфункции при эндометриозе. *Бюллетень медицинских интернет-конференций (ISSN 2224-6150).* 2016; 6 (11): 1584–1586.
34. Доброхотова Ю.Э., Софронов А.В. Применение витамина D в лечении эндометриоза. *РМЖ. Мать и дитя.* 2023; 6 (2): 126–129.
35. Ярмолинская М.И., Цицкарава Д.З., Сельков С.А. Цитокины как маркеры для неинвазивной диагностики генитального эндометриоза. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2015; 64 (6): 6–16.
36. Куценко И.И., Мусольянец Р.А., Кравцова Е.И., Холина Л.А. Серотониновый и цитокиновый статус пациенток с хронической тазовой болью при перитонеальном эндометриозе. *Доктор. Ру.* 2016; 7 (124): 11–14.
37. Li Y., Liu Y.D., Chen S.L., et al. Down-regulation of long non-coding RNA MALAT1 inhibits granulosa cell proliferation in endometriosis by up-regulating P21 via activation of the ERK/MAPK pathway. *Mol. Hum. Reprod.* 2019; 25 (1): 17–29.
38. Ихтиярова Г.А., Аслонова М.Ж., Курбанова З.Ш., Калиматова Д.М. Перспективы диагностики эндометриоза с учетом роли генетических факторов в патогенезе заболевания. *РМЖ. Мать и дитя.* 2021; 4 (1): 12–16.
39. Незнамова Н.В., Ярош А.А., Конопля А.А., Мальцева А.Н. Фармакотерапия нарушений иммунного статуса в условиях аденомиоза. *Научные ведомости. Серия: Медицина. Фармация.* 2012; 22 (141): 57–60.
40. Бубнова Л.Е., Алексеева Н.В., Иванов Л.Н., Павлова О.В. Патогенетическое значение озонотерапии в комплексном лечении воспалительных заболеваний репродуктивной системы. *Медицина в Кузбассе.* 2024; 3: 51–57.
41. Poli G., Leonarduzzi G., Biasi F., et al. Oxidative stress and cell signaling. *Curr. Med. Chem.* 2004; 11 (9): 1163–1182.
42. Цейликман В.Э., Лукин А.А. Влияние окислительного стресса на организм человека. *Международный научно-исследовательский журнал.* 2022; 3 (117): 206–211.

43. Birben E., Sahiner U.M., Sackesen C., et al. Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ. J.* 2012; 5: 9–19.
44. Гребенчиков О.А., Забелина Т.С., Филипповская Ж.С. и др. Окислительный стресс в кардиохирургии. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2016; 13 (4): 53–60
45. Пономаренко И.В., Полоников Л.В., Чурносков М.И. Молекулярные механизмы и факторы риска развития эндометриоза. *Акушерство и гинекология.* 2019; 3: 26–31.
46. Девятова Е.А., Цатурова К.А., Эсмурзиева З.И., Вартанян Э.В. Эндометриоз. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2015; 3: 91–100.
47. Li J., Yanvan M., Mu L., et al. The expression of Bcl-2 in adenomyosis and its effect on proliferation, migration, and apoptosis of endometrial stromal cells. *Pathol. Res. Pract. J.* 2019; 215 (8): 152477.
48. Гапонова А.В., Родин С., Мазина А.А., Волчков П.Ю. Эпителиально-мезенхимальный переход: злокачественная прогрессия и перспективы противоопухолевой терапии. *ACTA NATURAE.* 2020; 12 (3): 4–23.
49. Шевлюк Н.Н. Эпителиально-мезенхимальный переход: история создания концепции, дискуссионные аспекты. *Журнал анатомии и гистопатологии.* 2023; 12 (2): 90–98.
50. Becker C., Wright R., Satchi-Fainaro R., et al. A novel noninvasive model of endometriosis for monitoring the efficacy of antiangiogenic therapy. *Am. J. Pathol.* 2006; 168 (6): 2074–2084.
51. Beliard A., Noël A., Goffin F., et al. Role of endocrine status and cell type in adhesion of human endometrial cells to the peritoneum in nude mice. *Fertil. Steril.* 2002; 78 (5): 973–978.
52. Yao Z., Shen X., Capodanno I., et al. Validation of rat endometriosis model by using raloxifene as a positive control for the evaluation of novel SERM compounds. *J. Invest. Surg.* 2005; 18: 177–183.
53. Yano S., Ikegami Y., Nakao K. Studies on the effect of the new nonsteroidal aromatase inhibitor fadrozole hydrochloride in an endometriosis model in rats. *Arzneimittelforschung.* 1996; 46: 192–195.
54. Yang J.Z., Agarwal S.K., Foster W.G. Subchronic exposure to 2,3,7,8 tetrachlorodibenzo-p-dioxin modulates the pathophysiology of endometriosis in the cynomolgus monkey. *Toxicol. Sci.* 2000; 56: 374–381.
55. Vernon M., Wilson E. Studies on the surgical induction of endometriosis in the rat. *Fertil. Steril.* 1985; 44 (5): 684–694.
56. Somigliana E., Vigano P., Rossi G., et al. Endometrial ability to implant in ectopic sites can be prevented by interleukin-12 in a murine model of endometriosis. *Hum. Reprod.* 1999; 14: 2944–2950.
57. Steinleitner A., Lambert H., Suarez M., et al. Periovarian calcium channel blockade enhances reproductive performance in an animal model for endometriosis-associated subfertility. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1991; 164: 949–952.
58. Merrill J.A. Experimental induction of endometriosis across a Millipore Filter. *Am. J. Obst. Gynecol.* 1966; 94: 780–790.
59. Matsuzaki S., Canis M., Darcha C., et al. Cyclooxygenase-2 selective inhibitor prevents implantation of eutopic endometrium to ectopic sites in rats. *Fertil. Steril.* 2004; 82: 1609–1615.

Topical Issues of the Pathogenesis of Endometriosis

V.F. Bezhenar, PhD, Prof.¹, P.K. Yablonsky, PhD, Prof.², V.A. Linde, PhD, Prof.^{2,3}, A.D. Osborne, PhD¹, N.Yu. Krylova, PhD³, A.Yu. Legonkaya³, D.V. Fedosova¹

¹ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University

² St. Petersburg Scientific Research Institute of Phthisiopulmonology

³ City Multidisciplinary Hospital № 2, St. Petersburg

Contact person: Vitaly F. Bezhenar, bez-vitaly@yandex.ru

The review was performed using the databases Cyberleninka, PubMed, MedArt and the Central Scientific Medical Library. In the structure of gynecological morbidity, endometriosis consistently occupies the 3rd–4th place after inflammatory processes of the genitals and uterine fibroids. Theories of the occurrence of endometriosis proceed from two alternative positions. According to some researchers, the source of endometrioid heterotopias is the endometrium, according to others, heterotopias are of ectopic origin, that is, they arise from other tissues, for example due to coelomic metaplasia. A special role in the pathogenesis of endometriosis is assigned to inflammation, cytokine status disorders and oxidative stress. However, all these mechanisms are very nonspecific and can be considered as a consequence of the occurrence of endometrioid heterotopias, rather than its cause. Known experimental models of endometriosis development do not take into account the mechanism of epithelial-mesenchymal transition. Thus, the key issue of understanding the pathogenesis of endometriosis remains the mechanism of occurrence and formation of endometrioid heterotopias. New experimental models that take into account the possibility of an epithelial-mesenchymal transition can help in finding an answer to this question.

Keywords: endometriosis, endometrioid heterotopias, pathogenesis, cytokines, epithelial-mesenchymal transition